F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1955

934

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

CHETBOUL-BENSOUSSAN Liliane

Née le 15 Mai 1923

à MOSTAGANEM (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES CAS GRAVES D'INFECTION A CANDIDA ALBICANS PAR LA FUNGICIDINE

Président: Monsieur le Professeur DEPARIS

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1955 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

CHETBOUL-BENSOUSSAN Liliane

née le 15 Mai 1923

à MOSTAGANEM (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES CAS GRAVES D'INFECTION A CANDIDA ALBICANS PAR LA FUNGICIDINE

Président: Monsieur le Professeur DEPARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. Baudouin, Brindeau, Cadenat, Carnot, Chabrol, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillain, Harvier, Laubry, Lemaitre, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier (E), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R)
Carcinologie	OBERLING (C)
Chimie médicale	N...
Cliniques chirurgicales (Hôtel Dieu)	BROCQ (P)
Cliniques chirurgicales (Broussais)	DE GAUDART-D'ALLAINES (F)
Cliniques chirurgicales (Salpêtrière)	MONDOR (H)
Cliniques chirurgicales (Cochin)	QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552212_0044

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu)	BENARD (H)
Cliniques médicales (Bichat)	LAROCHE (G)
Cliniques médicales (Cochin)	MOREAU (R)
Cliniques médicales (Broussais)	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN BESANÇON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R)
Cliniques obstétricales (Tarnier)	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LEVY-SOLAL (E)
Cliniques obstétricales (Port-Royal)	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E)
Clinique oto-rino-laryngologique	AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (P)
Embryologie	GIROUD (A)
Génétique	LAMY (M)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M)
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (Chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J)
Pédiatrie Sociale	MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON (A)
Physiologie	BINET (L)
Physique médicale	STROHL (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES.

	MM.
Anatomie	(DEBEYRE (J) (DELMAS (A) Pr. s. ch. (N...
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Melle P. Pr.s.ch. (BUSSER (F) (GOUYGOU (C) (FASQUELLE (R)
Bactériologie	(NEVOT (A)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Chimie médicale	(ETTORI (J) Pr.s.ch. (JAYLE (M.F)Pr.s.ch. (SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F)
Histologie	(BULLARD (H)Pr.s.ch. (COUJARD (R) (N...
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	(BOYER (J) (DEPARIS (M)
Médecine légale et du travail	(DEROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENGUE (A)
Neurochirurgie	DAVID (M)
Neurologie	SEZE (S.de)
Obstétrique	(GRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERGER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANGOT (J)
Ophtalmologie	(OFFRET (G) (DESVIGNES (P)
Orthopédie	JUDET (R)
Oto-rhino-laryngologie	(HALPHEN (E)Pr.s.c. (AUBRY (M) (MADURO (R)
Parasitologie	(BRUMPT (L) (CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J)

	MM.
	(HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(PADOVANI (P) (POILLEUX (M) (ROUX (M) (RUDLER (J-C) (VERNE (J.M)
Pathologie expérimentale	N....
Pathologie médicale	(BERNARD (J) (BOUDIN (G) (DESTAIGNE (P) (CONTE (M) (DECOURT (J) (DOMART (A) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R) (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHE (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PERRAULT (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (St.) (TURIAF (J)
Pédiatrie	(JOSEPH (R) (LAPLANE (R) (N...
Pharmacologie	(LEVY (Mle J)Pr.s.c. (CHEYMOL (J.H) Pr. s.ch.
Physiologie	(BARGETON (D)Pr.s. ch. (PARROT (J.L)
Physique médicale	(DJOURNO (A)Pr.s.c.
Pneumo-Phtisiologie	(GOUGEROT (L) KREIS (B)
Psychiatrie	BARUK (H)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	(CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale.	(AMELINE (A) (PATEL (J) (SICARD (A)	Clinique médicale....	(HAGUENAU (M) Pr.sch. (MARCHAL (G) (SOULIE (E)
Clinique médicale.....	(BROUET (G) (CACHERA (R)	Clinique obstétricale.....	ECALLE (G)
		Clinique ophtalmologique....	RENARD (G)
		Clinique urologique.....	COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire général de la Faculté..... MOREL (J)
Secrétaire..... Melle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction..... Docteur HAHN (A)
Conservateur..... Melle GOICHON

Bibliothécaires.....(Melles DUMAITRE (P), LE NOIR (G)
(METIN (F), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEPARIS

qui a bien voulu nous faire
le grand honneur de présider
notre thèse.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-CAMILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROISIN

en témoignage de reconnaissance
pour l'enseignement que nous avons
reçu de lui.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIRAULD

qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse, avec l'expression
de notre gratitude pour l'ensei-
gnement qu'il nous a dispensé et
la bienveillance qu'il nous a
témoignée.

A MES PARENTS

En témoignage de ma
profonde affection

A MON MARI

S O M M A I R E

- INTRODUCTION:
  - Rappel historique
  - Limitation du sujet
    - La fréquence des moniliases
    - La gravité des moniliases

I - UN EXEMPLE DE SEPTICEMIE à CANDIDA ALBICANS SUIVIE et TRAITEE

Francine D.....

II - L'ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES LEVURES ET LEUR DEVELOPPEMENT.

III- LES HYPOTHESES SUR LES CIRCONSTANCES DE DEVELOPPEMENT DES INFECTIONS à CANDIDA.

IV - LE TRAITEMENT DE CES AFFECTIONS.

- 1) Les antifungiques classiques
- 2) Un nouvel antifungique: La fungicidine

V - QUELQUES CAS d'INFECTIONS GRAVES à CANDIDA TRAITEES PAR LA FUNGICIDINE.

-Publications de MM. Debré & Collaborateurs
J. Bernard
Grupper

-Publications étrangères.

VI - CONCLUSION.

VII- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'emploi généralisé des antibiotiques a attiré l'attention ces dernières années sur l'apparition d'infections dues principalement à un champignon "Candida Albicans" ou monilia albicans saprophyte commun de l'organisme. Ces infections qui ont reçu le nom générique de Moniliases, et dont la forme la plus courante est la forme buccale, appelée plus communément "muguet" sont connues depuis fort longtemps.

Il suffit de relire l'ouvrage de Parrot sur l'athrepsie, les leçons cliniques de l'Hospice des Enfants Assistés sur le muguet, les mémoires des Archives de Physiologie sur les localisations viscérales de cette affection, le long rapport de Gubler à l'Académie de Médecine sur l'Oïdium Albicans et les conditions de son développement chez l'homme pour se convaincre que dans les années 1850 à 1870, le muguet représentait déjà un véritable fléau pour les crèches et les services de jeunes enfants.

Mais même les plus anciennement connues et les moins discutées de ces lésions, tel le muguet, n'ont pas été rapportées d'emblée à Candida Albicans. On se souvient que Parrot considérait le muguet comme une conséquence de l'athrepsie, maladie autonome selon lui. Plus tard, Sabouraud se refusa longtemps à admettre le rôle pathogène des levures qu'il croyait banales et ubiquitaires.

En réalité, les varités de Candida sont de mieux en mieux connues et distinguées entre elles, et leur généralité parait moindre qu'on ne l'avait cru, si bien que la constatation de la présence de germes lors d'une infection a une certaine valeur. Les études critiques et les travaux expérimentaux se sont multipliés et la position actuelle est la suivante: s'il apparait certain que la présence de Candida Albicans au niveau d'une lésion ne suffit pas à affirmer que celle-ci soit réellement due à ce germe, le rôle, pathogène pour l'homme, de Candida Albicans n'en est pas moins solidement établi.

Donc, la notion de fréquence actuelle des infections à levures ne saurait être mise en doute. Qu'elles surviennent avec une grance prédilection chez des sujets ayant été soumis à des traitements antibiotiques est l'évidence même. Mais on ne saurait incriminer comme seul élément déclanchant l'antécédent thérapeutique. Ces infections surviennent aussi chez des sujets indemnes. Il existe des mycoses primitives à l'heure actuelle et leur nombre s'en accroit progressivement.

Il nous faut préciser aussi un autre aspect du problème: c'est à coté de la recrudescence en nombre, la notion de gravité des moniliases. Parmi celles que nous voyons se développer, un nombre non négligeable est extrêmement sévère, voire mortel.

Des cas de septicémie à Candida Albicans avec localisations métastatiques ou non, ont été décrits.

La très belle observation de MM. Lelong et Collaborateurs (31) suivie d'une étude anatomo-pathologique très complète, en est un exemple très intéressant: c'est le "cas rare d'un muguet avec dissémination sanguine et localisationsmétastatiques" survenant chez un nourrisson présentant une glossite avec état toxique, avec signes de déshydratation, fièvre, signes nerveux, diarrhée et vomissements. L'autopsie montra de petits abcès des reins, un oesophage tapissé de "nombreuses fausses membranes sur une muqueuse rouge, congestive" et l'histologie montre la présence de filaments mycéliens et de spores de Candida Albicans au sein des ulcérations oesophagiennes,des abcès rénaux et l'existence de granulomes inflammatoires avec filaments et spores dans le myocarde, le diaphragme, le psoas, dans la substance cérébrale, et la lumière des capillaires."

"Cette observation, conclut M. Lelong, ne soulève pas seulement le rôle pathogène du muguet, dont la généralisation est responsable, sinon de l'état toxique, au moins de son évolution fatale et de sa résistance aux traitements habituellement efficaces. Il est permis de se demander si le pouvoir pathogène insolite que nous accordons ici au muguet, et la dissémination des lésions dans tout l'organisme, ne sont pas en rapport avec les thérapeutiques antibiotiques utilisées".

La littérature étrangère cite des cas similaires, c'est ainsi qu'aux U.S.A. le nombre des décès par moniliase a décuplé de 1935 à 1950.

Dès 1945, Geiger et ses collaborateurs (17) avaient rapporté l'observation d'une jeune fille qui, après avoir été guérie de deux poussées d'endocardite streptococcique par 12 à 18 millions d'unités de pénicilline, avait succombé par évolution d'une endocardite et d'une méningite à monilia, malgré un traitement par pénicilline-sulfadiazine et iodure de potassium associés.

De nombreuses autres observations d'accidents graves d'origine mycosique consécutifs à des traitements antibiotiques ont été publiés depuis.

Récemment Manheim et Alexander ont insisté sur la fréquence des complications ano-rectales après traitement par les antibiotiques à large spectre, dont ils ont rapporté plus de 300 cas. Ils considèrent que les caractéristiques les plus typiques de ce syndrome sont sa ténacité et sa tendance à la récidive.

Un de leur malade qui avait pris des pastilles de chlortétracycline pendant une seule journée pour une angine banale a présenté des accidents ano-rectaux pendant plus de deux ans. Ces auteurs font enfin état de nombreux cas dans lesquels des récidives se sont succédées pendant de longs mois.

On conçoit donc l'intérêt considérable qui s'attache à l'étude des mycoses.

Il faut donc accepter ce fait que les infections à Candida, tant cutanées que viscérales, constituent un problème pathologique important à notre époque par son ampleur et la gravité de son évolution.

Il n'entre pas dans nos intentions d'envisager l'étude des mycoses en général, mais plutôt, et à propos d'un exemple très particulier, d'en situer les manifestations pathologiques, tant cliniques qu'humorales dans le cadre des moniliases et d'étudier l'incidence d'une thérapeutique nouvelle sur cette forme d'infection.

I

LE CAS FRANCINE D.....

Il s'agit de Mlle Francine D.... qui entre dans le service le 16 Décembre 1954 pour des manifestations d'ordre pulmonaire: Dyspnée, point de côté, avec température oscillant sans régularité entre 38 et 40°5, tous ces signes étant apparus il y a une quinzaine de jours, au décours d'une sinusite.

Dès qu'on se trouve en présence de cette malade, on est frappé par l'étrangeté de son aspect. Il est difficile en effet de donner un âge à la créature portant ostensiblement perruque, au corps gracile mais au visage figé, blème, et dont le nez écarlate, bourgeonnant, prolifère au-dessus d'une bouche sans lèvres. Dès les premières questions on apprend que cette jeune fille est âgée de 22 ans et que le début de sa maladie remonte à l'âge de 6 mois !

En fait l'examen général et l'interrogatoire aboutissent à un tableau d'une extrême complexité.

Il existe chez cette malade, outre le syndrome pleuro-pulmonaire - avec matité du champ pulmonaire droit, abolition des vibrations vocales, abolition du murmure vésiculaire et râles crépitants de la base droite - pour lequel elle entre dans le service, un syndrome cutanéo-muqueux très intéressant constitué par:

- Une dermatose atteignant le nez, nettement augmenté de volume, qui présente des lésions bourgeonnantes rouges, voisinant avec de petites plages d'atrophie et d'hyperkératose. Ces différents caractères évoquant une lésion typique, les zones d'atrophie s'étendant jusqu'aux pommettes dont la peau est blanche, cireuse, avec des zones nacrées d'aspect nettement cicatriciel.

- Une alopécie totalement décalvante ne laissant sur le cuir chevelu, brillant et glabre, que quelques cheveux de vieillard, et s'accompagnant de plaques croûteuses.

- Une stomatite intense avec:

  - une langue rouge, vernissée, dépapillée, présentant de petites ulcérations planes, blanches, non douloureuses.
  - des lésions érythémateuses des joues, des gencives, du palais.
  - une atrophie labiale avec perlèche bilatérale.

Le compte-rendu de l'examen stomatologique révèle un "aspect très érosif de tout le cavum. La langue est augmentée de volume dans son ensemble. Muqueuse desquamante atrophique. Denture parfaite. Age dentaire normal. Aucune dystrophie".

- Une lésion unguéale au pouce droit avec épaississement et décollement de l'ongle et érosion squameuse, non suintante du lit de l'ongle et de son pourtour.

L'ongle de l'auriculaire gauche est encore déformé par un autre onyxis qui semble avoir régressé.

Le reste de l'examen montre:

- Un coeur normal avec bruits réguliers.
- Un pouls à 120, en rapport avec la température.
- Une tension artérielle à 9 1/2 - 6.
- Un abdomen souple où la palpation ne permet de percevoir ni foie ni rate.
- Des fosses lombaires souples.
- Des réflexes normaux.
- Pas d'adénopathies.

L'interrogatoire ne révèle du point de vue génital rien qui ne soit très normal.

- Menstruations régulières.
- Pas de vaginite.

A ce tableau clinique, l'examen des antécédents associe une liste de faits non négligeables:

- A l'âge de 6 mois: Une crise de "furonculose" succédant à la vaccination antivariolique. Cet épisode (une vaccine généralisée, en fait) fut traité par le propidon et fut suivi:

- D'une éruption localisée au cuir chevelu et à la face qui évolue jusqu'à l'heure actuelle et d'une stomatite érythémateuse qui s'est prolongée, elle aussi, jusqu'à ce jour, avec des paroxysmes pendant lesquels apparaissaient les taches blanches du muguet et qui s'est compliquée de troubles digestifs constitués par:

  - Une constipation, d'une part,
  - Et d'autre part et surtout, une "intolérance aux sucres" tellement marquée que l'ingestion de sucre ou de miel confitures, etc... entraîne des brûlures gastriques et oesophagiennes intenses et une recrudescence immédiate des lésions buccales.

En Février 1954, il y a un an, se produit un épisode fébrile avec température à 40° et un syndrome pleurétique auquel la ponction, blanche, ne permet pas d'accoler une étiquette.

En même temps, augmentation de volume de l'abodmen, d'importance modérée, avec matité à la percussion, évoquant une ascite qui, elle, ne fut pas ponctionnée.

Malgré la Cuti négative, elle l'est encore à ce jour, de même qu'une intra-dermo-réaction, cet épisode fut soigné en ville par Streptomycine et Rimifon (pendant quelques jours seulement) et prit fin rapidement. Et la malade recouvrant un état général satisfaisant, travaillant au dehors, mène une vie à peu près normale et se porte bien si l'on excepte ses lésions dermatologiques et son état digestif spécial.

L'histoire des antécédents de cette jeune fille serait incomplète sans l'énumération des traitements nombreux qu'elle subit et parmi lesquels on relève:

- Propidon à 6 mois, pour vaccine généralisée.
- Depuis l'âge de 2 ans, successivement, et par les soins des dermatologues:
  - Sulfathiazol,
  - Rubiazol,
  - Culture des prélèvements buccaux et réinfections,
  - Traitements iodés per os,
  - Solufontamide par os,
  - Penicilline à hautes doses,
  - Auréomycine per os,
  - Rayons de Bucky.
- Il y a un an, à l'occasion de l'épisode pleuro-ascitique déjà signalé, elle reçut:
  - Streptomycine,
  - Rimifon,
  - Calcium

pendant une dizaine de jours.

Les seules précisions d'ordre étiologique relevées durant cette longue et curieuse histoire pathologique sont consignées dans un compte-rendu d'examen fait à l'Hôpital Saint-Louis.

" 30 Mars 1943": Lésions bourgeonnantes de la face. Lésions suppurées et croûteuses du cuir chevelu. Leucokératose de la langue. Présence de levures à l'examen direct. Ensemencement du cuir chevelu: développement de colonies de levures mêlées de germes saprophytes divers(surtout staphylocoques). Ensemencement d'un point folliculaire du nez: Développement de colonies de levures en culture pure. La détermination de la levure faite ultérieurement a démontré qu'il s'agissait de "Candida Albicans" Malade jamais revue ultérieurement".

Le bilan pathologique à la date du 22 Décembre 1954, après 5 jours d'hôpital, se complète par:

- Une hémo-culture pratiquée au moment d'un clocher thermique qui resta négative en milieu aérobie et anaérobie après 48 heures.
- Un bilan hépatique, des réactions sérologiques normales, une recherche de parasites dans les selles: négative.
- Une formule sanguine objectivant une polynucléose à 86% malgré un chiffre normal de globules blancs.
- La radio pulmonaire montrant un épanchement peu abondant de la base droite.
- La ponction pleurale montrant un liquide citrin à rivalta positif, avec 55 °/oo d'albumine, dont le culot de centrifugation est légèrement hémorragique, dont la cytologie est significative (95% lymphocytes, 5% polynucléaires) et la culture stérile.

La malade est mise au Rimifon (5 comprimés par jour) dès le résultat de la ponction connu (C.A.D. le 2ème jour). Le diagnostic s'orientant alors vers une maladie de Besnier-Boek-Schauman (mais les radios des mains ne montrent aucune lésion osseuse) la malade est mise à la cortisone à raison de 200 mmg par jour pendant deux jours, puis de 150 mmg. En même temps, soins locaux lavages de bouche alcalins.

Résultat: La température baisse et se maintient à la normale dès le 3ème jour de traitement hormonal.

Pendant une semaine, la malade, rentrée chez elle, voit son état s'améliorer de jour en jour:

- Température normale,
- Euphorie,
- Etat général très amélioré,
- Disparition clinique et radiologique de l'épanchement pleural,
- Sa stomatite, elle,est stationnaire et les soins locaux n'ont guère apporté de sédation.

Le 30 Décembre, coïncidant avec la réduction de moitié de la dose quotidienne de cortisone, une flèche thermique allant de 37° à 39°6 ramène la malade à l'hôpital, et marque le début d'une deuxième phase, marquée par des clochers biquotidiens à 40° et 4/10 sur lesquels la cortisone reste sans action et qui constituent l'élément dominant, pendant lesquels l'hémoculture reste muette.

L'état général baisse, une anémie à 3.720.000 apparaît avec leucopénie (4.600), l'urée sanguine est à 2g,30. Pas de signes pulmonaires.

L'examen des selles, diarrhéiques, jaune ocre, montre la présence de levures, non identifiées.

Le 11 Janvier 1955, la culture des prélèvements buccaux et fécaux sur milieu de Sabouraud montre le développement de colonies de Candida identifiée spécifiquement à Candida Albicans.

En même temps, la culture des urines sur milieu de Sabouraud montre une quantité très importante de colonies de Candida Albicans.

Le passage des levures dans l'arbre urinaire - alors que sa présence dans le tube digestif, même en quantité importante ne suffisait pas à justifier l'hypothèse d'une septicémie à Candida Albicans et pouvait être mis sur le compte de l'extension à la surface des muqueuses par contiguité - est ici un argument en faveur de ce diagnostic.

On institue alors le traitement antifungique par la fungicidine, à raison de 3 grammes par jour, administrée per os, avec maintien d'un milieu alcalin dans le tube digestif par ingestion courante d'eau de Vichy, et lavements bicarbonatés.

Localement on applique sur le cuir chevelu, le nez, les ongles atteints, la pommade à la Fungicidine à 5%.

Constatations faites après 3 jours de traitement:

Du point de vue local: Amélioration spectaculaire.

- Les lésions de la face, du nez en particulier s'amoindrissent "à vue d'oeil", les bourgeons s'aplanissent, pâlissent. La peau est presque normale.

- Les ongles se nettoient, le cuir chevelu se débarrasse de ses squames et de ses croûtes.

- La stomatite s'estompe, la bouche se nettoie, les taches blanches ont disparu. Les papilles linguales réapparaissent.

Par contre, du point de vue général:

Aucune modification de la courbe thermique, état général très amoindri, dénutrition, anorexie et vomissements, oedème, agitation et délire croissants, aggravation progressive du tableau chez un sujet dont les moyens de lutte sont épuisés en dépit:

- des transfusions de sang frais,
- d'une dose de fungicidine portée à 5 gr.
- de la reprise du traitement antibiotique,
- de l'association des analeptiques cardiovasculaires aux extraits surrénaux et aux ganglioplégiques.

Malgré ce traitement héroïque, la malade entre dans un coma qui durera 5 jours et meurt dans un état de confusion mentale et d'épuisement.

Notons que depuis 8 jours déjà la recherche des levures dans les urines et les selles et l'ensemencement sur milieu de Sabouraud sont négatifs.

Il manque, malheureusement, pour compléter l'exposé de ce cas, une vérification anatomique qui aurait apporté un élément rétrospectif précieux. Elle ne peut être pratiquée en raison de l'opposition familiale.

Il n'en reste pas moins que la discussion de cette observation conserve un gros intérêt.

- Du point de vue clinique:

- Par la nature des manifestations de l'infection et son évolution:

Pluralité des localisations: atteinte simultanée du cuir chevelu, de la peau, des ongles et de la muqueuse digestive.

Puis au bout d'une vingtaine d'années, généralisation de l'infection. Sous quelle influence s'est-elle opérée? Les antibiotiques administrés depuis dix ans en plusieurs occasions n'avaient rien modifié quant à la moniliase.

On peut se demander la place qu'il faut donner dans cette évolution à l'épisode pleuro-ascitique.

Et comment expliquer les phénomènes mentaux apparus in extrémis chez cette malade sinon en les imputant à une localisation cérébrale métastatique secondaire. Nous verrons plus loin que les atteintes cérébro-méningées ne sont pas rares dans les septicémies.

Ainsi donc, ce cas prend une place très particulière dans le cadre des candidoses relevées ces dernières années. Ce n'est pas une affection post-antibiotique. C'est un cas de muguet primitif et qui s'est généralisé 22 ans après son apparition.

- Du point de vue thérapeutique

- Malgré l'issue fatale, argument thérapeutique considérable en faveur de la fungicidine.

Guérison en une semaine de lésions locales graves et multiples et d'une ténacité extrême, sur lesquelles tous les traitements antifungiques successifs étaient restés sans action.

Disparition en moins d'une semaine (par le traitement général) des levures dans les humeurs: prélèvements de bouche, prélèvements fécaux, urines: stériles quant aux germes causes de l'infection.

I I

L'ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES LEVURES ET LEUR DEVELOPPEMENT

Les Candida, anciennement appelés Monilia sont des champignons lévuriformes anascorporés produisant un mycélium. Parmi les 30 espèces connues de Candida distinguées et classées d'après leurs caractères morphologiques et physiologiques, les plus intéressants du point de vue de la pathologie humaine sont: Candida Albicans, saprophyte habituel des muqueuses, mais pathogène en puissance dans des circonstances discutées; Candida tropicalis, agent des broncho-moniliases; Candida parakruséi, trouvé dans les endocardites.

On rencontrerait des champignons de l'espèce Candida chez 35 à 40% des sujets normaux. Ils se trouvent dans la cavité buccale, le rhino-pharynx, l'intestin, le vagin et la peau. Parmi les cultures obtenues à la suite des prélèvements effectués, on a trouvé que la moitié environ est constituée de Candida Albicans.

D'autres espèces, Candida Kruséi, Candida Stellatoida, Candida tropicalis, semblent ne posséder qu'une agressivité faible pour l'homme et les animaux.

D'autres champignons levuriformes comme les cryptococcus et les geotrichum, différents des Candida, vivent à l'état de saprophytes dans la bouche de 6 à 30% des sujets sains.

Parallèlement, on a montré la présence de levures dans les selles, en particulier Candida Albicans dans la proportion de 15% chez des sujets indemnes de toute infection. L'étude de Schmoor (51) en particulier montre la présence de Candida Albicans dans 16,9% des selles de 314 sujets examinés, mais il ne trouve une quantité appréciable de levure que dans 1% des cas.

Il est possible que les levures dans les selles viennent de la bouche seulement par simple passage, mais le fait qu'on les trouve en grand nombre dans les selles, dans certains cas, sans les trouver dans la bouche, a fait considérer l'intestin comme un grand réservoir de Candida. Il en est de même pour le vagin, où le nombre des levures augmente considérablement en cas de grossesse.

Il est important de signaler que les Candida qu'on trouve dans la gorge, les selles, le vagin, les secrétions bronchiques ou sur la peau des sujets apparemment sains sont en nombre réduits, décelablesseulement par culture, et non dans la proportion où on les trouve dans les différentes manifestations pathologiques appelées moniliases. Dans l'urine et le sang, les Candida n'ont été trouvés que dans des conditions pathologiques.

Le diagnostic de laboratoire de la présence des Candida comporte:

- La recherche des Candida dans les prélèvements par examen direct et par culture,
- L'identification des souches isolées.

1)- LA RECHERCHE DES CANDIDA.

- A l'examen direct, les Candida apparaissent sous forme de levures, cellules petites de 2 à 4 µ, ovales, bourgeonnantes, à paroi mince, accompagnées ou non de filaments mycéliens; ces levures prennent intensément le Gram, et se différencient des autres levures comme les Cryptococcus (levures rondes, non filamenteuses) et les Geotrichum (à mycélium fragmenté en cellules rectangulaires à bouts plus ou moins arrondis), saprophytes qui peuvent se rencontrer également dans la cavité buccale, dans les selles et les crachats.

Pour que les Candida prennent une signification pathologique, il faut que:

- Les levures soient prédominantes en nombre sur la flore microbienne.

- Il existe plus de quelques éléments levuriformes par champ microscopique, même en présence d'une flore microbienne abondante.

- Les levures se développent d'une façon presque exclusive lors des cultures sur milieux bactériologiques ordinaires.

L'abondance des levures du type Candida dans un seul prélèvement doit conduire à les chercher systématiquement dans la gorge, les selles, les urines et le sang, afin de déterminer s'il s'agit d'une levurose localisée ou généralisée.

L'isolement des souches se fait par ensemencement sur le milieu de Sabouraud modifié par Langeron (glucose 2%, peptone Chapoteaux 1%, gelose 1,8%) mis à 37°, additionné d'antibiotiques (pénicilline, streptomycine) pour éviter la contamination bactérienne et coulé en boites de Pétri ou en tubes. L'ensemencement se fait par étalement du produit a étudier sur la surface de la gelose.

Les Candida se développent à 37° en 24-48 heures. Les colonies ont un aspect blanchâtre et crémeux.

2)- L'IDENTIFICATION DES SOUCHES ISOLEES.

Elle se fait par des méthodes et des techniques mises au point dans le service de Mycologie de l'Institut Pasteur par MM. Drouhet et Couteau (II) et qui font à ce sujet une publication remarquable.

On étudie pour déterminer les souches, leurs caractères morphologiques, leurs caractères physiologiques, la fermentation des sucres, l'utilisation des substances carbonées et azotées et le pouvoir

pathogène sur les animaux ainsi que le besoin en vitamine. Cette étude étiologique se complète au laboratoire d'un étude in vitro de la sensibilité de la souche à l'antifungique proposé.

Les caractères principaux que l'on doit reconnaître à une souche avant d'affirmer qu'il s'agit bien de Candida Albicans sont:

- La formation de chlamydospores caractéristiques (cellules rondes, plus grosses que les levures à paroi épaisse à double contour) sur milieu gelosé, pomme de terre, carotte, favorable à la filamentation des Candida.

- La formation de sédiment en milieu liquide glucosé de Sabouraud.

- La fermentation de glucose et de maltose.

- L'assimilation de glucose, maltose et saccharose.

- L'infection mortelle du lapin en 3 à 6 jours, par abcès rénaux, hépatiques, cérébraux et congestion pulmonaire après inoculation intraveineuse de la culture.

III

LES HYPOTHESES SUR LES CIRCONSTANCES DE DEVELOPPEMENT DES INFECTIONS A CANDIDA

Quelles sont les circonstances nécessaires à l'apparition des moniliases ? Les hypothèses sur ce problème sont nombreuses et discutées, et celui-ci semble loin d'être épuisé.

Dans une publication récente, MM. Rimbaud et Rioux (47bis) tentent de dégager le mécanisme pathogènique de ces affections quand elles surviennent après traitement antibiotique et proposent deux hypothèses de valeur inégale.

D'une part, l'allergie médicamenteuse :

"On peut envisager que certaines lésions orificielles, anites, stomatites traduisent uniquement une réaction locale d'intolérance à l'antibiotique, le développement des levures n'étant qu'un épiphénomène, tel celui des germes saprophytes sur un eczéma de contact."

Des auteurs étrangers et français insistent sur le rôle sensibilisant possible d'une mycose interdigitale préexistant à un traitement antibiotique, les dermatophytes élaborant un antibiotique voisin de la Pénicilline G. On observerait également des incidents à type d'allergie cutanée chez des malades traités par la pénicilline et déjà porteurs d'une infection à levures (trichophyton, épidermophyton).

Deuxième hypothèse, plus fournie, le déséquilibre myco-bactérien.

Pour introduire celui-ci dans l'étiologie du déclenchement des mycoses, il faut évoquer la notion de "cobiose" selon laquelle "tout emplacement réalisant des conditions écologiques favorables à la vie et colonisé par des êtres divers animaux, végétaux."

Les rapports physico-chimiques s'établissant entre les divers arrivants d'une part (protozoaires, champignons, bactéries, virus) et entre ceux-ci et le milieu d'autre part, ce milieu étant réalisé par les vastes surfaces du corps humain ouvertes à l'extérieur-téguments, tube digestif, arbre respiratoire -, peuvent se trouver rompus et cette rupture d'équilibre entraine une expansion des éléments dominants.

Comment ce déséquilibre myco-bactérien, très souvent constaté par l'étude de la flore buccale et intestinale, peut-il s'expliquer ?

- Par l'action directe des antibiotiques sur la croissance des levures ?

On serait tenté de croire que les antibiotiques possèdent un pouvoir exaltant sur la croissance des levures. De très nombreuses publications françaises et étrangères avec expérimentations à l'appui ont établi et discuté cette possibilité (Lipnik 32 Marselon Segretain 71bis). En fait les études in vitro s'adressant à des produits purs montrent qu'il n'en est rien, sauf pour l'auréo-

mycine, le pouvoir stimulant de celle-ci étant attribué à l'action du glycinate de sodium mélangé à l'antibiotique (Spécia).

D'autre part, les travaux expérimentaux de Kligman sur la souris et des auteurs français sur le lapin et le rat montrent qu'aucune généralisation mycosique ne s'observe chez des animaux ayant subi une inoculation sous-cutanée de C. Albicans en culture, et traités par des doses massives d'antibiotiques (Pénicilline, auréomycine, chloramphénicol, isolés ou associés).

Les remarquables expériences de M. de Graciansky (21bis) aboutissent en fait à cette conclusion :

"Si aucun effet stimulant direct des antibiotiques sur la croissance des levures ne peut être démontré, il apparait certain que l'administration d'antibiotiques aux animaux d'expérience favorise la pullulation des Candida. Il doit donc apparaitre au cours des traitements par antibiotiques certaines modifications de terrain qui permettent le développement de la maladie provoquée par la levure."

Nous en arrivons à examiner un deuxième facteur possible de rupture de l'équilibre myco-bactérien qui serait la sensibilité de la flore aux carences vitaminiques. Brison a introduit cette théorie où le rôle de la vitamine B 2 occupe une place prépondérante. Selon cet auteur, la flore colique normale est formée d'espèces à pouvoir vitamino-synthétique élevé donc indifférentes aux fluctuations du stock vitaminique extérieur, et d'espèces qu'un faible pouvoir synthétique rend tributaires d'apports exogènes.

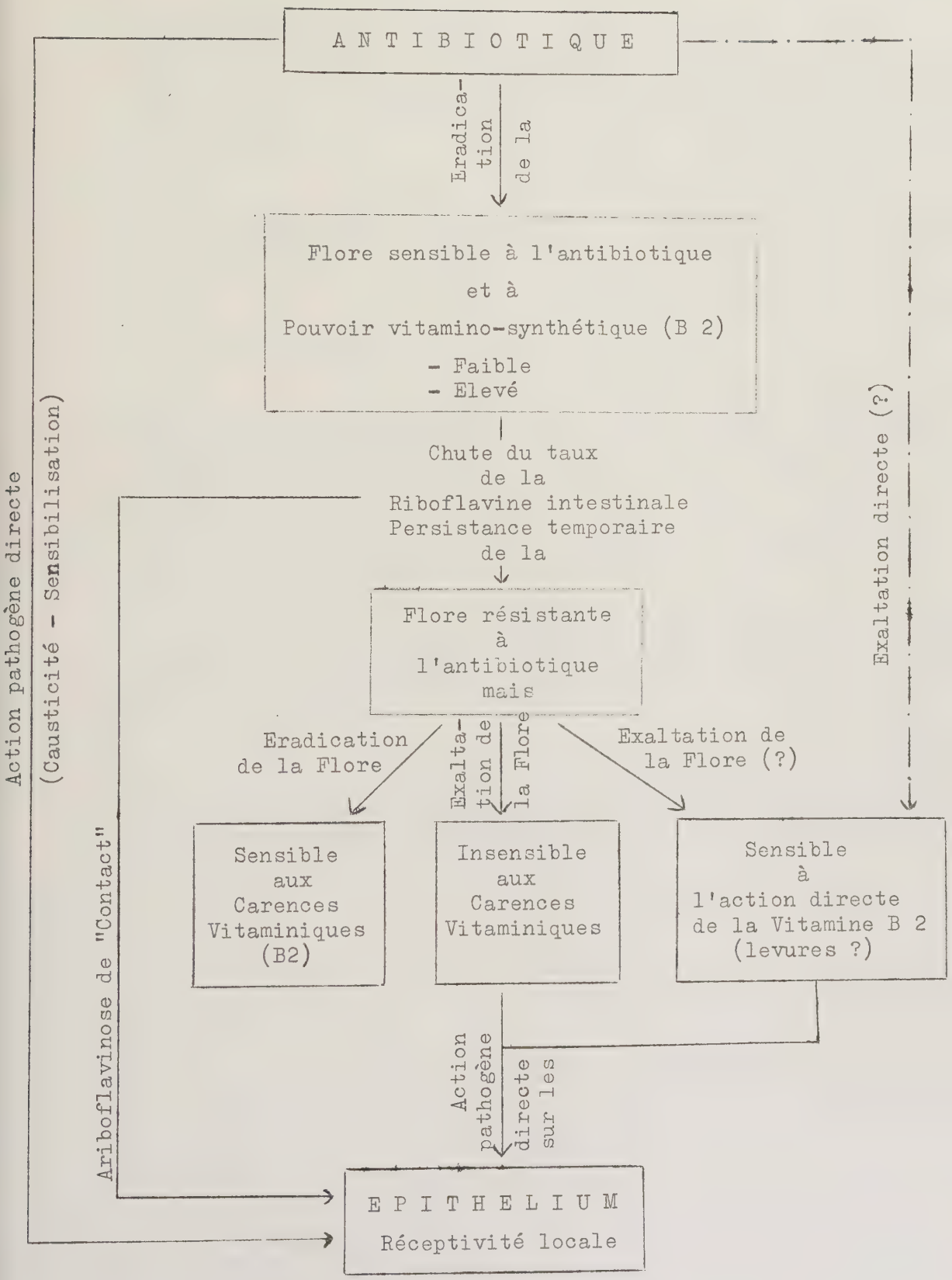
L'intervention d'antibiotiques sur cette flore entraine la mort des individus sensibles. Parmi les espèces survivantes, disparaitront les espèces sensibles aux carences. En définitive la persistance des espèces insensibles à la fois aux carences et aux antibiotiques, associée à l'ariboflavinose locale qui diminue la résistance des muqueuses, devient pathogène.

Le 3ème facteur envisagé comme susceptible d'entrainer la rupture de l'équilibre myco-bactérien est l'action mycostatique de la Vitamine B 2.

Les expériences successives de MM. Drouhet et Segretain à l'Institut Pasteur, puis de M. de Graciansky, enfin de MM. Rimbaud et Rioux aboutissent à la certitude que le vecteur de ce pouvoir mycostatique n'est pas la lactoflavine elle-même mais l'excipient.

Malgré cette constatation, le rôle de la carence en Vitamine B 2 dans l'apparition des mycoses et le rôle prophylactique de la Vitamine B 2 dans les traitements antibiotiques prolongés sont indiscutables - c'est dans ce sens que conclut M. de Graciansky après ses expériences s'adressant à des rats carencés (21bis) :

Il ne convient pas de perdre de vue ajoute-t-il "le sens particulier que revêt la mortalité importante en elle-même des rats carencés


ANTIBIOTIQUE
Eradication de la
Flore sensible à l'antibiotique
et à
Pouvoir vitamino-synthétique (B 2)
- Faible
- Elevé
Chute du taux de la Riboflavine intestinale
Persistance temporaire de la
Flore résistante à l'antibiotique mais
Eradication de la Flore
Exaltation de la Flore
Exaltation de la Flore (?)
Exaltation directe (?)
Sensible aux Carences Vitaminiques (B2)
Insensible aux Carences Vitaminiques
Sensible à l'action directe de la Vitamine B 2 (levures ?)
Action pathogène directe sur les
Action pathogène directe
(Causticité - Sensibilisation)
Ariboflavinose de "Contact"
EPITHELIUM
Réceptivité locale

en Vitamine B 2 (et recevant des doses infectantes de Candida Albicans). Le contraste entre la bénignité relative de cette carence et la mauvaise tolérance de l'injection de Candida Albicans est un argument en faveur de la spécificité de l'intervention de l'avitaminose B 2 dans l'accroissement de la sensibilité à l'infection à Candida Albicans."

Avant d'en terminer avec cette brève étude des facteurs d'apparition des moniliases, il nous faut considérer une nouvelle catégorie de malades : il s'agit des sujets atteints d'hémopathies.

On peut se demander les raisons de la survenue de l'infection à Candida dans de tels cas.

M. Jean Bernard répond à cette question (3bis) en accusant d'abord l'hémopathie elle-même, évoquant le rôle possible soit de la neutropénie, soit de la lymphopénie (signalé par Glanzman) soit l'insuffisance de production des anti-corps.

D'autre part, il semble logique d'imputer l'apparition de la moniliase à l'action favorisante des antibiotiques qui n'est plus à démontrer.

Enfin des travaux expérimentaux (Friedman 15bis, Kligman 24ter, Mankowski 32bis d'une part et Readaelli 46ter et Scherr 50bis d'autre part) ont porté sur le rôle de la cortisone et de l'A.C.T.H., dont on est tenté de rapprocher la 6 mercaptopurine et l'aminoptérine.

Ce simple faisceau d'hypothèses, bien qu'insuffisamment appuyé par le nombre des expériences cliniques est intéressant à évoquer et malgré une pathogénie encore obscure, s'impose à l'esprit car le problème des accidents des thérapeutiques hormonales est aussi complexe que celui des antibiotiques.

IV

LE TRAITEMENT DES INFECTIONS A CANDIDA ALBICANS

I. LES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES

Il n'existe pas encore de traitement réellement spécifique des moniliases. Le résultat thérapeutique dépend de la forme clinique de la maladie. Certaines formes sont bénignes et guérissent facilement par un traitement minime. D'autres sont chroniques et rebelles à tous les médicaments. Les corps fongicides ou fongostatiques usuels ont peu d'action sur les levures du type Candida. Le traitement est à la fois local et général.

1. Traitement local :

a) L'iode et ses dérivés : traitement classique des mycoses. On le prescrit sous forme d'une solution de lugol ou d'alcool iodé à 1% ou 2%

b) Les colorants : l'éosine à l'alcool à 2%, la solution de Milian, le colorant de Castellani (fuschine basique) le violet de gentiane, souvent efficace sur les moniliases périnéales, péri-anales.

c) Dans les formes buccales, les lavages alcalins au bicarbonate, borate, ou perborate de soude.

d) L'oxyquinoléine et ses dérivés : sous forme de poudre, de solution ou de crème. Les principaux sont : l'iodo-chloroxyquinoléine (Vioforme); le chloro-iodoxyquinoléine, le sulfate d'orthoxyquinoléine (Sunoxol); le chlorhydrate d'ortho-oxyquinoléine (Sunalcool); le dichloro-oxyquinaldine (Stérosan) etc ...

e) Les acides gras non saturés : acides propionique, valérique, caproïque et undécylénique (mycodécyl, curamycose).

f) Les fungicides modernes : dérivés de l'acide dithiocarmamique, les dérivés chlorés des phénols méthylés, le dihydrochlorure d'Astérol, la candicidine (Lechevalier) et même les antihistaminiques en applications locales (travaux de Margarot et Rioux). On a enfin proposé les amines quaternaires, la tyrothrycine.

Il est important de noter que les fungicides modernes donnent de bons résultats mais qu'ils sont irritants et conviennent seulement aux applications sur la peau et non sur les muqueuses.

2. Traitement général

a) L'iode : on l'a prescrit sous forme de solution d'iodure de K per os, en commençant par des doses faibles (2 g.) pouvant aller, si la tolérance est bonne jusqu'à 8 et 10 g. par jour. On peut utiliser l'iodure de sodium en

injection intra-veineuse (20 cm3 d'une solution à 5% par jour) ou les injections intra-musculaires d'huiles iodées.

b) Les colorants : dans les cas graves certains ont eu recours à l'injection intraveineuse de violet de gentiane en solution isotonique.

c) L'acide undécylénique (2 à 8 g. par jour) a été prescrit dans les moniliases digestives ainsi que les esters méthylique et propylique de l'acide parahydroxybenzoïque.

d) Certains antibiotiques comme la tyrothrycine, la gliotoxine agissant in vitro sur les champignons, se sont montrés soit trop toxiques pour être utilisés chez l'homme soit inactivés par l'organisme.

e) On a enfin signalé : la stilbamidine et le vanillate d'éthyle, médicaments respectifs de la maladie de Gilchrist et de l'histoplasmose.

f) Les intra-dermo réactions de levurine n'ont pas donné les résultats escomptés.

Par contre, Chaptal (7ter) a signalé des résultats satisfaisants par des antihistaminiques de synthèse associés aux iodures et à la vitaminothérapie B.

Enfin on a préconisé des antibiotiques récents spécifiques des infections à Candida : la Candicidine (Kligman 25) la Trichomycine (Amagara) indiquées dans les prurits vulvo-vaginaux à monilia.

La vitaminothérapie B, par voie parentérale semble être indiquée systématiquement et donner des résultats appréciables non seulement du point de vue curatif mais aussi préventivement en cas de traitement antibiotique.

Elle s'administre sous forme d'extraits de foie en injections intra-musculaires, sous forme de levures vivantes génératrices du complexe B, soit sous forme de complexe vitaminique de synthèse.

II. UN NOUVEL ANTIFUNGIQUE : LA FUNGICIDINE OU NYSTATINE.

Ce corps se montre particulièrement actif sur les infections à Candida. Son action in vitro et sur les infections expérimentales ainsi que sa faible toxicité ont permis son application en thérapeutique humaine

La fungicidine, encore appelée Mycostatine, a été isolée d'une souche de Streptomyces identifié comme étant le Streptomyces Noursei par Hazen et Brown (20) en 1950, aux Laboratoires de Recherches du "New-York State Department of Health" d'où le nom ultérieur de Nystatine qu'ils ont donné à cet antibiotique.

1. Propriétés physico-chimiques

La fungicidine est une poudre jaune clair dont la formule empirique est $C_{46}H_{83}NO_{18}$. Elle se décompose au-dessus de 160° et ne fond pas à 250°.

Elle est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool éthylique et méthylique. Les solutions aqueuses sont stables au pH 7. Elle garde toutes ses propriétés lorsqu'elle est conservée à 10° pendant au moins 3 mois et sa solubilité dans l'eau est environ 0,1%. Du point de vue chimique, ce corps ne contient ni halogène, ni soufre, ni groupement acétylé. A l'état pur, la fungicidine contient 400 unités antifungiques par mg., l'unité équivalant approximativement à 1 gamma et étant la plus petite quantité d'antibiotique qui inhibe complètement la croissance d'une souche test de Streptomyces Cerevisiae dans 1 cm3 de bouillon.

2. Essais biologiques

L'activité anti-mycotique de la fungicidine a été étudiée sur des souches de Candida Albicans et de Saccharomyces Cerevisiae. Les méthodes d'essais utilisées sont :

- La méthode des disques basée sur la diffusion à l'agar particulièrement utile pour essais des bouillons et des concentrés utilise des disques en papier qui ont été placés dans des solutions standard de fungicidine et placés dans un milieu de bouillon de boeuf à l'agar contenant des Candida Albicans. Ces tubes sont mis à l'étuve pendant 16 à 17 heures. On mesure le diamètre d'inhibition obtenu et les résultats sont comparés avec des solutions de fungicidine standard.

- La deuxième méthode est la méthode de dilution. Dans un bouillon inoculé de Saccharomyces Cerevisiae. Ceux-ci sont complètement inhibés à la dose de 0,5 unité par cm3.

L'action anti-microbienne de la fungicidine est pratiquement nulle, il semble toutefois que le bacille tuberculeux soit un peu plus sensible que les autres microbes.

L'action fungistatique vis-à-vis des champignons pathogènes ou non s'exerce à partir de 1,56 gamma par cm3 de milieu de culture.

Ci-dessous le tableau concernant cette activité inhibitrice.

Espèces	Fungicidine
	Milieu à l'agar-agar
Candida albicans	6.0
Coccidioides immitis	7.5
Epidermophyton floccosum	13.0
Microsporum andouini	0.8
Trichophyton rubrum	3.0
Trichophyton schoenleini	1.5
Trichophyton tonsurans	6.0
Trichophyton faviforme	6.0
Trichophyton variete discoides	6.0
Trichophyton variete ochraceum	3.0

3. Toxicité

La dose léthale 50 est chez la souris de 20 à 26 mg par kilo de poids par voie intra-péritonéale. Par voie sous-cutanée l'animal supporte jusqu'à 2 g. par kilo de poids. Il apparait donc que la fungicidine est peu toxique et l'expérience prouve qu'aussi bien chez l'homme que chez l'animal, administrée per os ou par voie locale, elle ne provoque aucun incident ou accident.

4. Effets de la Mycostatine sur l'infection mycosique animale

Hazen et Brown (4) ont étudié cette question chez des souris infectées par le Cryptococcus neoformans, l'Histoplasma capsulatum, le Candida albicans et le Coccidioides immitis.

Ils ont constaté, pour le Cryptococcus, 10 à 90% de survie des animaux à la 7e semaine contre 10% de survivants parmi les animaux témoins au bout de 3 semaines; pour l'Histoplasma, 80% de survie après 7 semaines, contre 50% chez les témoins au bout de 2 semaines; pour les Monilia, 50 à 100% de survie, de même pour les Coccidioidomycosis.

Dans tous ces cas, la fungicidine a été administrée immédiatement après l'injection infectante. Si elle est administrée plusieurs heures après les résultats sont infiniment moins bons

Les recherches entreprises en France, dès Janvier 1954, par M. E. Drouhet, dans le service de Mycologie et de Physiologie

végétale de l'Institut Pasteur, sur l'action de la Nystatine in vivo et in vitro sur Candida Albicans ont confirmé :

1°) L'activité de la fungicidine comme antifungique envers Candida Albicans

2°) L'absence totale de toxicité aux doses thérapeutiques.

Les résultats de cette remarquable étude (11bis) sont les suivants :

I. Etude in vitro

a) Action fungistatique

Etudiant comparativement la sensibilité à la fungicidine de différentes espèces de champignons levuriformes, on constate que cette sensibilité est 2-3 fois plus grande en milieu liquide qu'en milieu gélosé. Parmi les trois genres de champignons levuriformes étudiés, Saccharomyces est le plus sensible, suivi de Candida et ensuite de Géotrichum. Ainsi on constate ... que pendant 48 heures la croissance de S. cerevisiae s. BRE est complètement inhibée par 1,56 µg de fungicidine, celle de C. Albicans s. MIR et de C. pseudo-tropicalis s. 223 par 3,12 µg et celle de Geotrichum s. MAR et s. LAC par 6,25 µg. Ces concentrations sont fungistatiques pendant 48 heures, une croissance ultérieure est constatée après 8 jours de culture.

En milieu gélosé, la sensibilité à la fungicidine est 2 - 3 fois plus réduite.

La concentration moyenne fungistatique pour 48 heures des souches de C. Albicans est de 6,25 µg, ces extrêmes étant 3,12 et 12,5 µg par cm3 de milieu.

L'addition d'antibiotiques antibactériens comme l'auréomycine, le chloramphénicol, la terramycine, la streptomycine et la pénicilline n'a aucune action sur la croissance des Candida et des Geotrichum, en présence ou en l'absence de la fungicidine.

L'addition de sérum ou de sang de cheval n'influence pas non plus la sensibilité à la fungicidine des Candida et des Geotrichum.

b) Action fungicide

La fungicidine n'a pas seulement une action fongistatique mais également une action fungicide.

Après 5 heures de contact avec 1000 µg de fungicidine toutes les levures sont tuées; après le même temps de contact avec

100 µg d'antibiotique, le nombre de cellules vivantes tombe de 3 milliards à 146 millions; après 20 heures de contact il n'y a plus aucune levure vivante (fig. 1)

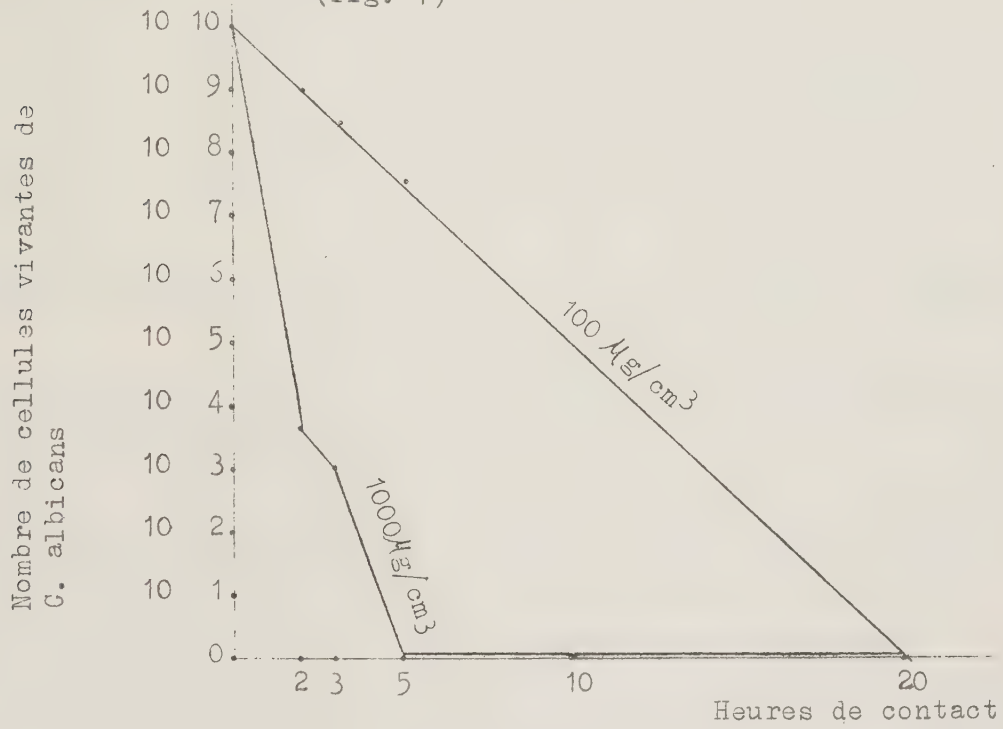


Fig. 1- Action fongicide de la Nystatine sur C. albicans, souche MIC.

"Les lots de Nystatine Squibb utilisés pour les expériences in vitro sont : le lot HA 337 A titrant initialement 1400 unités par milligramme de poudre lyophylisée et le lot HL 99E titrant 2045 U. par milligramme."

II. Action in vivo

"Nous avons choisi le lapin comme animal d'expérience du fait de son extrême sensibilité à l'infection à C. Albicans."

a) Toxicité :

"Les résultats concordent avec ceux obtenus sur le rat et la souris et montrent la faible toxicité de cet antibiotique."

b) Action sur l'infection expérimentale du lapin

- Voie intraveineuse

... "L'administration par voie parentérale intraveineuse ou sous-cutanée de 40 mg de Nystatine par jour pendant 5 jours diminue le taux de mortalité des lapins de 100% à 62%."

- Voie digestive (fig. 2)

... "Action remarquable de la Nystatine sur la stérilisation de la flore mycologique de l'intestin. L'administration pendant 3 jours de 50 mg/kg par voie digestive amène une réduction considérable du nombre de levures des matières fécales du lapin. Ce nombre est réduit de quelques millions à quelques levures par gramme de matières fécales..."

ACTION DE LA FUNGICIDINE SUR LES INFECTIONS HUMAINES A CANDIDA ALBICANS

L'efficacité de la fungicidine in vitro et sur l'infection expérimentale à Candida Albicans, son absence de toxicité par voie buccale ont permis d'envisager le traitement par cet antibiotique en clinique humaine.

Nous étudierons dans le chapitre suivant quelques cas de moniliases traités par la Nystatine en France et à l'étranger et les résultats obtenus.

PRESENTATION

1°) Pommade à la Nystatine à 5% (50.000 unités par gramme)

2°) Dragées à 0,50 g. (500.000 unités).

POSOLOGIE

La posologie n'est pas encore difinitivement arrêtée. Cependant, eu égard à l'absence totale de toxicité de cet antibiotique on peut l'administrer aux doses aussi élevées que possible, si le besoin s'en fait sentir. Dans la pratique journalière, on administre 1 à 3 g. ou plus par 24 heures.

La pommade à la Nystatine s'utilise à raison de 2 fois par jour jusqu'à extinction de lésions.

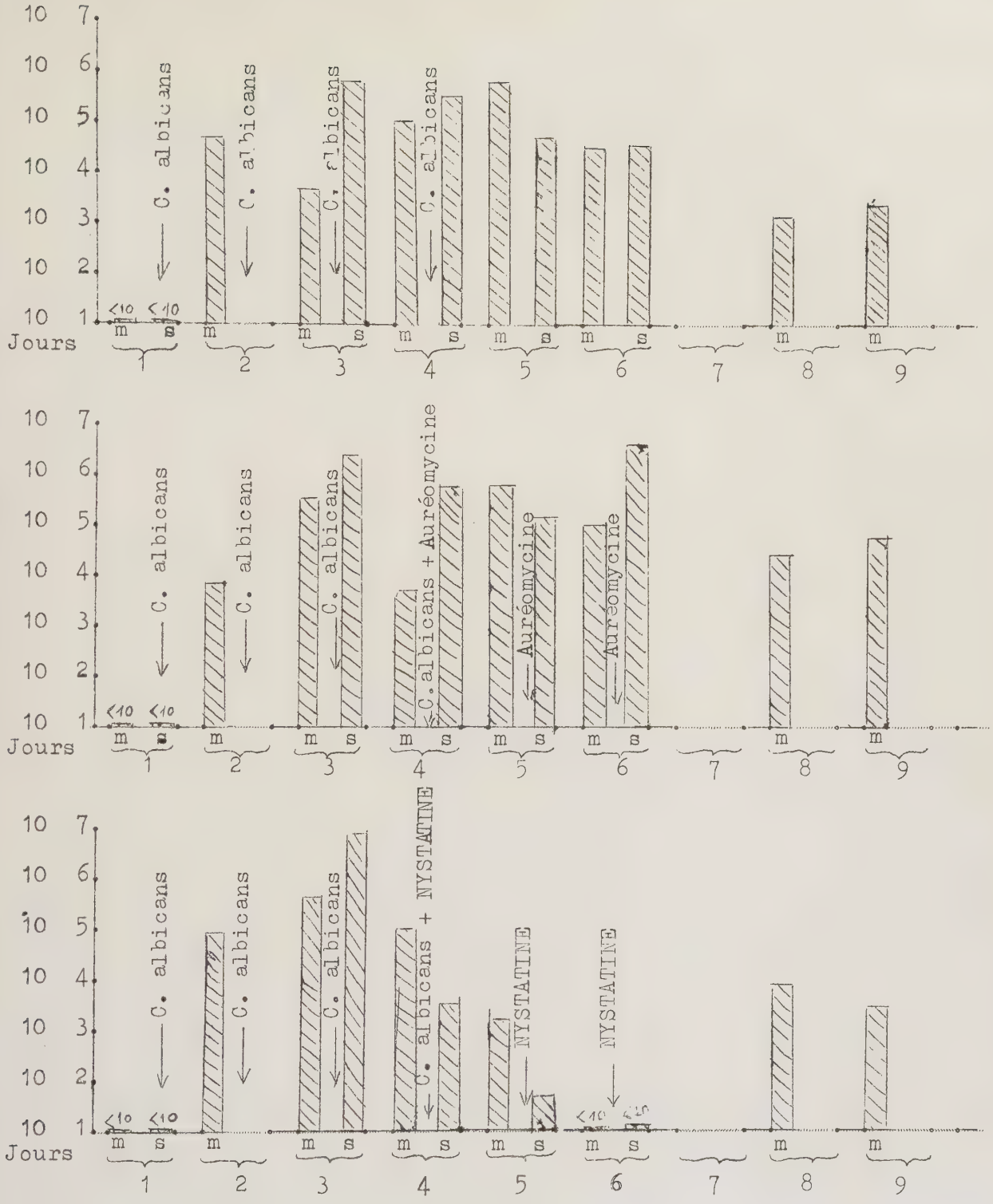


Fig. 2 - Action de la nystatine sur la flore intestinale à C. albicans chez le lapin infecté par voie intrastomacale. Chaque colonne représente la moyenne du chiffre obtenu sur 3 lapins, m = matin, s = soir.

V

QUELQUES CAS PUBLIES ET LEUR TRAITEMENT

Les infections à Candida Albicans se manifestent cliniquement sous des formes infiniment diverses. A côté des formes cutanéo-muqueuses (étudiées particulièrement par M.Watrin et ses élèves à Nancy), et dont les plus fréquentes sont les stomatites, les folliculites, les formes gynécologiques, les manifestations viscérales des moniliases, souvent beaucoup plus graves, affectent à peu près tous les organes importants. Il y a des mycoses intestinales, des moniliases pulmonaires, des péritonites à Candida Albicans.

Enfin, les formes généralisées, à type de septicémies, ont souvent comporté des localisations secondaires vraisemblablement métastatiques :

Ce sont :

- Les méningites et les méningo-encéphalites.
- Les endocardites (à Candida Albicans et à Candida Parakruséi)
- Les abcès sous-cutanés, souvent localisations secondaires plutôt que primitives.

Pratiquement les essais thérapeutiques de la Nystatine en clinique humaine ont porté sur la majorité des formes cliniques des moniliases.

Parmi les innombrables publications faites en France et à l'étranger, nous avons recueilli quelques cas et nous verrons comment les sujets atteints ont réagi au traitement.

Dans une communication à la Société de Pédiatrie, (10 bis) M. Debré et ses collaborateurs rapportent des observations de jeunes enfants atteints de moniliases et traités par la Fungicidine.

Ces observations sont classées en :

- Infections localisées à la muqueuse digestive
- Infections généralisées
- Abcès sous cutanés à levures
- Malformations infectées des voies urinaires.

Les premières, au nombre de 3, sont des stomatites à muguet, d'allure assez commune, compliquant des infections sévères avec altération marquée de l'état général, intéressantes par le rôle nettement aggravant qu'elles ont eu sur l'évolution générale de l'affection primitive et l'action énergique de la thérapeutique antifungique. Ces 3 enfants avaient été l'objet d'un traitement antibiotique important, le 1er pour une bronchopneumonie, le second pour une méningite cérébro-spinale, le 3ème pour abcès rétro-maxillaire à staphylocoque doré. La thérapeutique de la stomatite et des troubles digestifs graves associés par la Fungicidine (1 g. par jour pendant 3 à 4 jours), aboutit à une guérison rapide des accidents propres à l'infection mycosique (le contrôle biologique confirmant la disparition des lésions).

Le deuxième groupe comprend 6 cas d'infection à Candida généralisée, et objectivée par la présence des levures, non seulement dans les prélèvements pharyngés et les selles, mais, et surtout dans les urines.

Ce sont des cas graves où l'infection mycosique s'ajoute à un état pathologique sévère et chez des nourrissons dont l'âge oscille entre 1 mois 1/2 et 6 mois : infection rhino-pharyngée subaiguë, pleurésie purulente à staphylocoque, diarrhée fébrile avec vomissements, pneumopathie aiguë staphylococcique avec hémoculture positive.

Ces 4 cas ont guéri sans traitement spécifique.

Les 2 autres cas de septicémie à muguet furent d'évolution mortelle avec lésions histologiques pulmonaires et rénales. L'autopsie montre dans l'un des cas la présence d'un granulome pulmonaire contenant filaments mycéliens et levures, dans l'autre des abcès rénaux (expliquant une pyurie à levures) où celles-ci sont mises en évidence ainsi que dans l'empreinte pulmonaire et le sang.

Pour ces cas graves, la Fungicidine n'a été employée, et avec succès, que dans le premier où on obtient la guérison en 4 jours à la dose de 500 mmg par jour.

Le troisième groupe comporte 2 observations d'abcès sous cutanés à levures survenant, les premiers, chez un enfant porteur d'une infection pharyngée prolongée traitée par divers antibiotiques, et guérissant par incision simple; les seconds, apparaissant chez une enfant de 8 ans, porteuse d'une endocardite d'Osler et montrant la présence d'un Candida Parakruséi, variété plus rare que Candida Albicans. Guérison par incision simple également.

La dernière observation montre chez un nourrisson présentant une dilatation congénitale des deux uretères, l'apparition simultanée d'une infection urinaire à staphylocoques et à levures avec persistance de la moniliase urinaire même après guérison de l'infection bactérienne.

Le traitement par la Fungicidine (1 gr par jour pendant 7 jours, puis 0g,50 par jour pendant 3 jours) provoqua la disparition des levures, mais récidive dès l'arrêt du traitement.

Nous retrouverons dans l'étude des cas présentés par M.J. Bernard et ses collaborateurs (3bis) une autre source d'intérêt. En effet, il s'agit pour les observations qui vont suivre, de l'apparition de moniliases chez des sujets atteints d'hémopathies.

Aucun commentaire ne serait plus explicite et plus concluant que le tableau qui accompagne la publication; pour chaque sujet figurent la maladie primitive, la mycose intercurrente, les résultats obtenus par le traitement à la Fungicidine.

La conclusion en est la suivante :

"Les hémopathies décompensées traitées par les antibiotiques antibactériens et la cortisone se compliquent fréquemment d'infections à Candida Albicans; dans 6 cas, dont l'un septicémique, le traitement par la Mystatine a fait disparaître rapidement et complètement les lésions mycosiques".

Parmi les nombreux cas d'infection cutanée à Candida présentés à la Société Française de Dermatologie (séance du 18 Novembre 1954) M. Ch. Grupper rapporte:

"Le traitement de quelques dermatoses à levures (moniliases à type de pyodermite végétante, intertrigo, onyxis et perionyxis) par un nouvel antibiotique antifungique : La Mycostatine."

Il obtint par ce traitement "la guérison spectaculaire après 4 jours du traitement associant la Nystatine à l'ACTH d'une pyodermite végétante, extensive et rebelle à Monilia, la guérison en 6 à 10 semaines de 22 cas d'onyxis et perionyxis à Candida Albicans par meulage et application locale de la drogue.

D'autre part, M. E. Drouhet (Service de Mycologie de l'Institut Pasteur) rapporte le cas du traitement par 0,50 g de Nystatine par jour d'un enfant de 3 ans atteint d'un muguet buccal rebelle avec perlèche et lésions unguéales. Il obtient la guérison en 3 jours des lésions buccales et l'amélioration considérable, mais plus lente, des lésions unguéales par la pommade.

35 cas auraient été ainsi traités par des doses variant de 0,20 g à 1 g par jour pendant 4 à 5 jours.

"L'efficacité a été remarquable, ajoute M. Drouhet, tant cliniquement - disparition des lésions et des troubles digestifs, urinaires, toxiques - que bactériologiquement - rarefaction ou disparition des germes.

Quelques récidives ont eu lieu deux semaines après l'arrêt du traitement".

(cf note en fin de chapitre)

Enfin, aux Etats-Unis

- Sternberg et ses collaborateurs ont traité 25 malades qui présentaient tous des candida dans leurs selles. Ces sujets reçurent 675.000 unités de Fungicidine matin et soir pendant 5 à 13 jours. Cette médication fit disparaître ou réduisit considérablement le nombre des Candida en 43 à 72 heures.

Les mêmes auteurs ont obtenu des résultats positifs lorsque la tetracycline était administrée en même temps que la Fungicidine. Ils signalent cependant que les Candida réapparurent parfois dans les selles deux à cinq jours après l'arrêt du traitement. La médication n'a entraîné ni complication, ni réaction, qu'elle ait été employée seule ou en association.

RESULTATS DES CAS TRAITES PAR LA NYSTATINE

VARIETE D'HEMOPATHIE	TRAITEMENTS ANTERIEURS		EXAMENS HEMATOLOGIQUES		SIGNES CLINIQUES DE MUGUET
	Anciens	Récents	Sang	Moelle	
Leucose lymphoïde chronique depuis 6 ans. Forme polyadéno-splénomegalique.	Radiothérapie splénique p. 32	Cortisone, Streptomycine, pénicilline, chloromycétine	3.500.000 H 14.000 L 85 % de lymphocytes		Erythème et points blancs sur toute la muqueuse buccale et le pharynx dysphagie intense.
Leucose aiguë depuis 5 mois.	Cortisone	Cortisone aminoptérine 6 mercaptopurine terramycine	2.000.000 H 300 L 17 % de neutrophiles 6 % de leucoblastes		Langue, gencives, pharynx, vulve tapissés de points blancs. Dysphagie, dysphonie.
Leucose aiguë depuis 3 mois.	Y-globulines pénicilline	Cortisone 6 mercaptopurine	4.000.000 H 2.200 L 36 % de neutrophiles		Ulcérations blanchâtres sur chaque commissure labiale. Points blancs sur la voute et le palais. Erythème bucco-lingual.
Leucose aiguë depuis 6 mois	6 mercaptopurine	Aminoptérine cortisone auréomycine terramycine	2.500.000 H 1.200 L 4 % neutrophiles		Lésions buccales très étendues.
Leucose lymphoïde chronique depuis 1 an.	rayons X	Cortisone pénicilline Streptomycine auréomycine	2.800.000 H 17.000 L 83,5 % P.N. 12,5 % métamyélocytes 2,5 % myélocytes		Lésions buccales très étendues.
Dysglobulinémie avec dicryptoleucose lymphoïde chronique ganglio-splénique	Radiothérapie	Cortisone pénicilline streptomycine	3.250.000 H 5.200 L Formule leucocytaire normale.(3 % de neutrophiles)	aspect normal	Lésions buccales très étendues, dysphagie, douleurs abdominales diarrhée.

RECHERCHE DE LEVURES AU LABORATOIRE					NYSTATINE (MYCOSTATINE)		EVOLUTION DE LA MYCOSE			
gorge	selles	urines	hémoculture	Identification	Moment d'institution	Dose et mode d'administration	Durée	Clinique	Laboratoire gorge	Laboratoire selles
++				C.albicans	après 4 jours de manifestations mycosiques	0,3 g. par jour en applications locales	4 jours	Disparition rapide des disques objectifs et de la dysphagie	0	
+ +	+	+ +	+ +	C.albicans	après 10 jours de manifestations mycosiques	0,8 g par jour voie générale et localisée	10 jours	nettoyage complet en 3 jours	+ – 0	+ – 0
+ +	+ +			C.albicans dans la gorge	après 4 jours de manifestations mycosiques	0,2 g application locale	1ère série 3 JOURS	nettoyage partiel	+	+
				C.albicans et Geotrichum dans les selles		0,3 g par jour voie buccale	répétition 4 jours	nettoyage complet	0	0
+ +	+ +	+ +		C.albicans et Geotrichum	après 4 jours de manifestations mycosiques	0,5 g voie buccale	2 jours	nettoyage rapide		
+ +	+ +	+ +		C.albicans	après 15 jours de manifestations mycosiques	0,5 g voie buccale	1 jour	nettoyage rapide	0	0
+ +	+ +			C.albicans dans la bouche.	après 4 jours de manifestations mycosiques	0,5 g voie buccale	3 jours	guérison clinique puis rechute	+ C.albicans	+ Geotrichum
				C.albicans et Geotrichum dans les selles		1 g voie buccale	3 jours	guérison clinique définitive	0	0

Sternberg a traité également quelques cas de cryptococcose à des doses atteignant 8 millions d'unités par jour, mais sans résultats appréciables.

Des effets irréguliers ont été obtenus par lui dans la coccidiomycose.

Il signale le cas d'un homme qui avait reçu 800.000 unités de Nystatine par voie intraveineuse et par jour et qui fut remarquablement amélioré. Il s'agissait d'une forme disséminée particulièrement sévère. Par contre, un sujet atteint d'une affection analogue fut traité sans succès par voie buccale à des doses quotidiennes de 2.700.000 unités. Certaines mycoses graves paraissent donc relever de l'emploi de cette médication par voie intraveineuse.

Blank a traité plusieurs malades atteints de moniliases gastro-intestinales avec des doses atteignant 1.350.000 unités par jour. L'un d'eux, un enfant de 8 ans, a reçu en 9 semaines, plus de 28 millions d'unités. Sa moniliase buccale disparut, alors qu'elle durait depuis 5 ans, en même temps qu'on ne retrouvait plus de Candida Albicans dans sa flore intestinale.

Un deuxième malade atteint de la même affection a été traité pendant 4 semaines. La disparition des Candida fut totale. Aucun effet toxique n'a été observé. Il n'y eut ni modification des urines, ni altération de la formule sanguine.

Ce même auteur a utilisé la Fungicidine en application locale chez 8 malades atteints de lésions du cuir chevelu, des membres et du tronc par Microsporum Audonini, Tricophyton rubrum, Microsporum canis et Pytiriasis versicolor. Les résultats cliniques ont été inconstants mais aucune réaction n'a été signalée, même lorsque la pommade a été appliquée sans interruption pendant près de 4 mois.

Par contre, Berreston a traité 5 cas de dermato-mycose, dont 3 furent améliorés dans des proportions considérables, l'un, très rapidement en 3 jours, les autres, plus lentement, en deux semaines.

Kligman chez 30 malades analogues n'a obtenu que 10 résultats favorables. (71 ter).

Note

Pour compléter cette rapide revue, nous nous permettons d'emprunter à la très belle publication de M. E. Drouhet (11bis) les tableaux confrontant l'étude mycologique, clinique et thérapeutique de certains cas publiés par les auteurs français.

ACTION DE LA FUNGICIDINE (NYSTATINE) SUR LES INFECTIONS GENERALISEES A C. ALBICANS.

MALADE AGE POIDS	MALADIE PRIMITIVE / ANTIBIOTIQUES AVANT MYCOSE	FORME DE MONILIASE	MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES FONGIQUES	AVANT TRAITEMENT — LEVURES DANS LES PRELEVEMENTS — DATES	gorge	selles	urines	sang	abcès	Identification	Sensibilité Nystatine	TRAITEMENT ANTIFONGIQUE (NYSTATINE) — Dose journal. en g.	Durée en jours	APRES TRAITEMENT — DATES	gorge	selles	urines	sang	abcès	EVOLUTION CLINIQUE DE LA MYCOSE
1 Aka.. 8 ans 30 Kg	Leucose / Pén. St. Au. Ery.	SEPTICEMIE	Muguet - Vulvite	1 V 1954	+	+	+	+		C.alb.	6,25 µg	0,3 0,8	4 8	4.V 8.V	± 0	±	0	0		Guérison en 3 jours
2 Mat.. 2 ans 7400 g	Staphylococcie / Pén. Ery.Au. Ter.		Muguet	4.III	+	+	+	+		C.alb.	6,25 µg	0,7	3	8.III	0	0	0			Guérison en 24 heures
3 Att.. 6 sem. 4000 g	Staphylococcie / Pén. St. Chl.Ter. / Mag. Neo.	DIGESTIVE,URINAIRE ET ABCES CUTANES	Muguet Abcès fessier Chute de poids	26.II 1.III	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	C.alb.	6,25 µg	1 0,5		5.III	0	0	0		0	Guérison en 4 jours
4 Gué.. 1 an1/2 8000 g	Staphylococcie / Pén. St. Chl.		Muguet-Diarrhée Abcès fessier Toxicose	4.II	+	+	+	0	+	C.alb.	3,12 µg	0,8		.II	0	0	0		0	Guérison en 3 jours
5 Mol.. 18 mois 10 Kg	Staphylococcie / Pén.St.Ter.Chl.		Muguet-Vulvite Abcès pleural Eruption cutanée	10.VI	+	+	+		+	C.alb.	6,25 µg	1 9,5		.VI	0	0	0		0	Guérison rapide récidive après 15 jours
6 Mic.. 5 mois 5700 g	Oto-pharyngite / Pén. St.Chl.Ter.		Muguet Diarrhée Hématurie	24.IV	+	+	+			C.alb.	6,25 µg	0,5 0,5		.IV V	+ 0	0 0	0 0			Guérison en
7 Lue.. 4 mois 5200 g	Abcès (S.aureus) Streptococcie / Pén. St. Chl.		Muguet	8.VI	+	+	+			C.alb.	6,25 µg	0,5	2	3.VI	0	0	0			Guérison rapide
8 Pau.. 16 mois	Toxicose / Pén. St.		Muguet Eruption cutanée Fièvre	14.VII	+	+	+			C.alb.	6,25 µg	0,3		19.VII	0	0	0			Guérison rapide
9 Sal.. 3 mois 4200 g	Toxicose		Muguet Fièvre Diarrhée	2.X	+	+	+			C.alb.	6,25 µg	0,4 0,2		3.X 4.X 6.X	0 0	+ -				Guérison rapide
10 Acq.. 10 ans 30 Kg	Leucose / Au. Ter.		Muguet	22.VI	+	+	+			C.alb.										Amélioration avant exitus
11 Gue.. 7 ans 19 kg	St... / Pén.St... / Néo. Ery.		...ubles ...gest... tifs	11.IX						C.alb. Geotr. (selles)	6,25 µg	0,5 1		14.IX	± 0	± 0				Guérison
12 Mue.. 35 ans 44 kg	Leucose / Pén. St. Au.		Muguet	6.VI	+	+	+			C.alb.	6,25 µg	0,5		11.VI	0	±	0			Guérison en 24 heures
13 Lac..	Leucémie myéloïde / Pén. St.		Muguet Dysphagie Diarrhée	25.IX 27.IX	+ +	+ +	+ +	0		C.alb. Geotr. (selles)	6,25 µg 12,5 µg	0,5 1		2.X 26.X	± 0	± Geot 0	0 0	0 0		Guérison en 4 jours

ACTION DE LA FUNGICIDINE (NYSTATINE) SUR LES INFECTIONS A C. ALBICANS LOCALISEES A LA MUQUEUSE DIGESTIVE.

MALADE AGE POIDS	MALADIE PRIMITIVE ANTIBIOTIQUES AVANT MYCOSE	MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES FONGIQUES	AVANT TRAITEMENT DATES	LEVURES DANS LES PRELEVEMENTS gorge	selles	urines	sang	Identification	Sensibilité Nystatine	TRAITEMENT ANTIFONGIQUE (NYSTATINE) Dose journal. en g.	Durée en jours	APRES TRAITEMENT DATES	LEVURES DANS LES PRELEVEMENTS gorge	selles	urines	sang	EVOLUTION CLINIQUE DE LA MYCOSE
'4 Har.. mois1/2 1800 g	Méningite Pén.St.Chl.Sulf.	Muguet.Disphagie	28.II 1954	+	+	0		C.alb	6,25µg	1 0,5	1 3	4.III	0	0	0		Guérison en 3 jours
'5 Dah.. 7 mois 5400 g	Broncho-pneumonie Pén. St. Chl.	Muguet Troubles digest. Chutes de poids	4.III	+	+	0	0	C.alb	6,25µg	1 0,5	4 4	7.III 9.III 13.III	0 + 0	0 + 0	0 0 0		Guérison en 3 jours. Récidive Guérison
'6 Br.. mois1/2 5650 g	Staphylococcie Pén. St.	Muguet.Toxicose Troubles digest.	18.V	+	+	0	0	C.alb	6,25µg	1	2	21.V 23.V	0 0	+ 0	0 0		Guérison rapide
'7 Ler.. 6 mois 6300 g	Anémie grave Pén. Ery.St.Chl. Sulf.	Muguet	27.VII	+	+	0		C.alb		0,6	4	3.VIII	0	0	0		Guérison rapide
'8 Pel.. mois1/2 3000 g	Toxicose Au.Chl.Pén.St. Sulf.	Muguet Chute de poids Diarrhée	26.VII	+	+			C.alb		0,25	4	31.VIII	0	0			Guérison en 24 heures. Reprise de poids 4 jours
'9 Rai.. 5 mois 7000 g	Toxicose Au.Chl.Pén.Ter.	Muguet Troubles digestifs	2.VII	+	+			C.alb	6,25 µg	0,5	2	6.VII	0	0			Guérison en 24 heures
'0 Bel.. mois1/2 4300 g	Troubles respir. Pén.	Muguet Diarrhée + +	8.VI	+	+	0		C.alb	3,15µg	0,5	4	13.VI	0	0			Guérison rapide
'1 Mou.. 0 jours 2500 g	(prématuré)	Muguet	4.X	+				C.alb	6,25µg	0,15	4	8.X	0	0			Guérison rapide
'2 Les.. mois 200 g	(prématuré)	Muguet Diarrhée	18.X	+	+			C.alb	6,25µg	0,1	4	26.X	0	0			Guérison rapide
'3 Des.. jours 200 g	(prématuré)	Muguet	4.X	+	+			C.alb	10,0µg	0,15	4	15.X	0	0			Guérison rapide Récidive après 15 j.
'4 Sch.. ans	Leucémie	Muguet	27.IX	+	+	0		C.alb Geot. (selles)	6,25µg 12,5µg	localement 0,3	4 4	1.X 17.X 21.X	+ 0 0	+ 0 0			Amélioration Guérison en 3 jours
'5 Via.. ans	Leucémie St.Pén.Chl.	Muguet	2.VIII	+				C.alb	6,25µg	0,3 localement	4	6.VIII	0				Amélioration

Les examens de laboratoire mentionnés dans ces deux tableaux proviennent de malades hospitalisés dans les services hospitaliers suivants: service du Professeur Debré (Hôpital des Enfants Malades): cas 3, 4, 14, 15, 16; service du Professeur Lelong (Hôpital Saint-Vincent de Paul): cas 2, 4, 8; service du Professeur J. Bernard (Hôpital des Enfants Malades: cas 1, 10, 12, 13, 24, 25; service du Professeur Lamy (Hôpital des Enfants Malades): cas 9; service du Professeur Lévy-Solal (Hôpital Baudelocque): cas 18; service du Professeur Cathala (Hôpital Trousseau): cas 19; service du Docteur Bertrand (Hôpital de Saint-Germain): cas 6; service du Docteur Clément (Hôpital Bretonneau): cas 7 et 20; service du Docteur Rossier (Ecole de Puériculture): cas 21, 22 et 23: service du Docteur Seringe (Hôpital de Bicêtre) cas 5.

CONCLUSION

Parmi les nombreux traitements des mycoses, tant locales que générales, la fungicidine apparaît comme un antifungique doué d'une action réellement spécifique et efficace.

Les résultats déjà obtenus même dans les cas graves nous permettent d'espérer beaucoup de ce nouvel antibiotique moderne.

L'avenir seul nous dira dans quelles conditions son pouvoir thérapeutique s'exerce le plus favorablement et quelles en sont les limites en clinique humaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. - AMLIE R.

Moniliase ("Essentielle Lymphocytophtise" Glauzman & Riniker)

A . Paediatrici Suisse 1952, 179, 316.

1 bis - ANDERSON P.M. SAGE D.N. SPAULDING E.H.

Oral moniliasis in new-born infants

Amer. J. Dis. Child. 1944, 67, 450.

1 ter - BAZEX.

Moniliase compliquant les thérapeutiques antibiotiques - Traitement par la Vitamine B.12.

Presse Médicale 73, 1528, 1951.

2 - BEDFORD F.D.

Black tongue and oral penicillin

Brit. Med. J. 1946, 2, 63.

3 - BENHAM R.W. & HOPKINS A. Mc H.

Yeast like fungi on the skin and in the intestins ; of normal subjects. A survey of one hundred persons.

Arch. Dermatol. Syphilol 1933, 28, 532.

3 bis - BERNARD J. MATHE G. & DROUHET E.

Les infections à Candida au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la Nystatine.

Société d'Hématologie - Séance du 18 Novembre 1954 " Le Sang" (1955).

3 ter - BLAND P.B. RAKOFF & PINCUS I.J.

Experimental vaginal and cutaneous moniliasis. A clinical and laboratory study of certain moniliasis associated with vaginal, oral and cutaneous thrush.

Arch. Dermat. Syphil. 36, 766, 780, 1937.

4 - BROWN R. HAZEN E.L. & MASON A.

Effect of fungicidin (Nystatin) in mice injected with lethal mixtures of aureomycin and Candida Albicans.

Science, 1953, 117, 609.

5 - BROWN C. PROPP S. & Coll.

Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy.

J. Amer. Med. Ass. 1953, 152, 206.

6 - BROWNE S.G.

Moniliasis following antibiotic therapy.

The Lancet 1954, n° 6806, 393.

7 - CAFFARENA G. DURAND P.

Osservazioni e considerazioni su tre casi d'infezione da Candida Albicans.

Giorn. Mala H. Inf. & Parass. 1953, 5, 57.

7 bis - CARRON & CHAVANNES.

Méningite à Candida Albicans après antibiothérapie locale et générale.

J. Méd. Lyon 825, 453, 1954.

7 ter - CHAPTAL J. ROUX G. & Coll.

Accident de la thérapeutique antibiotique prolongée. Pathologie de la levure chez l'enfant. (A propos de 3 observations dont l'une à hémoculture positive à Candida Albicans).

Sem. Hôp. 30, 2245, 1954.

7 quat- CHAPTEL J. JEAN R. & Coll.

Accident de la thérapeutique antibiotique prolongée. Pathologie de la levure chez le nourrisson.

Arch. Françaises de Ped. XI, 7, 745-750, 1954.

8 - COHEN A.C.

Pulmonary moniliasis

Amer. J. Med. Sci. 1953, 226.

9 - DEARING W.H. & HEIMAN E.R.

The effect of aureomycin on the bacterial flora of intestinal tract.

10 - DEARING W.H. & NEEDHAM S.U.

The effect of terramycin on the intestinal flora of patients being prepared for intestinal surgery.

Roc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1951, 26, 49.

10 bis- DEBRE R. MOZZICONACCI P. DROUHET E. DROUHET V. & HOPPELER A.

Infections à Candida chez le nourrisson.

Société de Pédiatrie - Séance du 4 Juin 1954.
Annales Paediatrici, Suisse 1954.

11 - DROUHET E. & COUTEAU M.

Sur la détermination des Candida. Etude des caractères morphologiques et physiologiques de 78 souches isolées de prélèvements pathologiques.

Annales de l'Institut Pasteur 1954, 86, 602.

11 bis- DROUHET E.

Action de la fungicidine (Nystatine) in vitro et in vivo sur Candida Albicans et autres champignons levuriformes.

Annales Institut Pasteur 1954
Société Fcse de Microbiologie, 4 Novembre 1954.

11 ter- DUHIG J.V. & MEADE

Mycose généralisée due à Monilia Albicans.

Med. J. Austral. 3, 1, nº 5, 179-192, 1951.

12 - DUROUX, JARNIOU, GRANETIER, OUGIER & LEMAIRE

Mycose pulmonaire mortelle provoquée par les antibiotiques.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1954, 70, 611.

13 - EFSTEIN B.

Studien zur Soorkrankheit.

Jahrb. Kinderheilk. Phys. Erz. 1924, 104, 129.

14 - FOLEY G.E. & WINTER W.O.

Increased mortality following penicillin therapy of chick embryos infected with Candida Albicans var Stellatoidea.

J. infect. Dis. 1949, 85, 26.

15 - FRIEDMAN N.B. & DONALDSON L.

Systemic mycosis with mycotic endocardities.

Arch. Path. 1939, 27, 394.

15 bis - FRIEDMAN J. ROTH F.J. WEIDER A.A. & SYVERTON J.I.

Fulminant experimental blastomycosies produced by employment of roentgen radiation and cortisone.

Federation Proc. 1952, II, 415.

16 - GAUSSEVITZ P.L. JONES E.S. WORLEY S.

Fatal generalised moniliasis.

Amer. J. Dis. Path. 1951, 21, 41.

17 - GEIGER A.D. WENNER H.A. AXILROD H.D. & DURLACHER J.A.

Mycotic endocarditis and meningitis report of a case due to Monilia Albicans.

Yale J. Biol. Med. 1946, 18, 259.

17 bis - GLANZMANN E. & RINIKER P.

Essentiel lymphocytophtise.

Ann. Paediatrici, Suisse 1950, 175, 1.

18 - HALPERT B. & Wilkins H.

Mycotic meningitis due to Candida

J. Amer. Med. Assoc. 1946, 130, 932.

19 - HANSER F.V. & ROTHMAN S.

Granulome due to Candida

Arch. Dermat. & Syphil. 1950, 61, 297.

20 - HAZEN E.L. & BROWN R.

Fungicidin an antibiotic produced by a soil actinomycete.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1951, 76, 93.

21 - HESSELTINE H.C. BORTZ I.C. PLASS E.D.

Pathogenicity of the Monilia (Castellani) vaginitis and oral thrush.

Amer. J. Obst. Gynecol. 1934, 27, 112.

21 bis - P. de GRACIANSKY & Coll.

Les dermatoses à levures au cours des traitements par les antibiotiques.

Etude clinique, pathogénique et thérapeutique.

Sem. Hôp. Paris 37/5, 20 Juin 1955
2162/SP 234
2170/SP 242

22 - JANSENS P.G. BRUTSAERT P.

Administration prolongée d'antibiotiques, moniliase et autres complications biologiques.

Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1952, 32, 465.

23 - JOACHIM A. & POLAYES SH.

Subacute endocarditis and systemic mycosis (Monilia)

J. Amer. Med. Assoc. 1940, 115, 205.

24 - JONXIS J.H.P.

Maandschr. Kinderzeneesk 1947, 15, 225.

24 bis - KIMMIG J.

Nystatin in moniliasis.

Hamburger Arzteblatt Juillet 1954, 162.

24 ter - KLIGMAN A.M. BALRIDGE G.D. SCHELL G. & PITTSBURY D.M.

The effect of cortisone on the pathogenic reponses of the guinea pigs injected intraveneously with fungiviruses & bacterias.

J. Lab. & Clin. Med. 1951, 57, 615.

25 - KLIGMAN A.M.

Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy.

J. Amer. Med. Assoc. 1952, 149, 979.

26 - KUNDSTADTER R.H. MAC LEAN H. & BREENGARD J.

Mycotic endocarditis due to Candida Albicans.

J. Amer. Med. Ass. 1952, 149, 829.

27 - LAMY M. AUSSANAIRE M. JAMMET M.L. & CARAMANIAN M.K.

Un cas de mycose sous-cutanée à Candida Albicans.

Arch. Fcse Péd. 1953, 10, 71.

28 - LAWLER F.C. OMUNDSON D.V. & DONALD E.W.

The coïncidence of Candida and intestinal parasites

Amer. J. Pharm. 1942, 114, 47.

28 bis - LEBLOND W.

Endomyces Albicans (muguet) dans une collection purulente sous-cutanée.

Union Médicale du Canada - Montreal 81, 2.2.52, 147-148.

29 - LECHEVALIER H.

Les antibiotiques antifungiques produits par les actinomycetes - La candicidine.

Presse Méd. 1953, 61, 1327.

29 bis - LE CHEVALLIER

O.M.S. Bulletin 1952, 6, 163.

30 - LEDERER H. & Mc LAREN TODD.

Thrush in infancy.

Arch. Dis. Child Nood 1949, 24, 200.

31 - LELONG M. ALISON F. LE TANVINH, DAO VANTY, DESMONTS G. & CABANES J.

Le muguet généralisé (Septicémie à Candida Albicans)

Annales de Médecine 1953, 54, 5.

31 bis - LELONG M.

Société de Pédiatrie, Séance du 2 Juin 1954 (Discussion)

32 - LIPNIK M.J. KLIGMAN A.M. & STRAUSS R.

Antibiotics & fongus infections.

J. Invest. Dermat. 1946, 2, 63.

32 bis - MANKOWSKI Z.I. & LITTLETON B.J.

Action of cortisone & A.C.T.H. on experimental fungus infections.

Antibiotis and Chemotherapy 1954, 4, 253.

34 - MARPLESS M. & DI MENNA M.E.

The incidence of Candida Albicans in Dunedia New Zealand.

J. Path. Bact. 1952, 64, 212.

35 - MARWIN R.M.

Relative incidence of Candida Albicans on the skin of persons with and without skin diseases.

J. invest. Dermat. 1949, 12, 29.

35 bis - MOUGEOLLE J.M.

Les moniliases cutanées.

Thèse Nancy 1953.

36 - MOUNTAIN D.C. & KRUMENACHER F.P.

Oral undecylenic acid in the prevention of the so-called monilial complications secondary to the use of aureomycin, chloramphenicol and terramycin.

J. Amer. Sc. 1953, 225, 274.

37 - Mc VAY L.V. Jr. & SPRUNT DH.

A study of moniliasis in aureomycin therapy.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1951, 78, 759.

39 - MIALE J.B.

Candida Albicans infection confused with tuberculosis .

Arch. Path. 1943, 35, 427.

40 - MORRIS M.

In vivo & in vitro effect of aureomycin hydrochloride ou Syringospora (Monilia, Candida Albicans).

J. Lab. Clin. Med. 1951, 37, 703.

41 - MORRIS A.A. KALZ G.G. & LOTSPEICH E.S.

Epidimitis and meningitis due to Candida (Monilia) Albicans.

Arch. Neurol. Psych. 1945, 4, 361.

42 - NEGRONI P. & FISHER I.

Contribucion conoscimento de la flora micologico (microfites) del delta del parana.

Rev. Inst. Bacter. Dr Carlos G. Mabran, 1941, 10, 334.

42 bis - NEWCOMER D., WRIGHT E. & STERNBERG T.H.

The effect of fungicidin (Mycostatin) combined with tetracycline on the yeast flora of the gastro-intestinal tract of man.

U.S. food and drugs administration - Antibiotics second annual Symposium, 1954, 10, n° 27.

A paraître dans Antibiotics Annual 1954-1955.

42 ter - NEWCOMER V., WRIGHT E., LEEB A. & TARBET J.E.

The evaluation of nystatin on the course of coccidioidomycosis in mice.

J. Invest. Derm. Mai 1954, 22, 431-440.

43 - OBLATT R.W., DONATH D.H., JOHNSTONE H.C. & KERR W.J.

Pulmonary moniliasis.

Ann. Int. Med. 1951, 35, 97.

43 bis - PAGANO J.F. & STANDER H. (SQUIBB INST for MED. RESEARCH)

The determination of mycostatin in body fluids.

Soc. Am. Bact. N.Y. City Branch Meet 1er Juin 1955.

44 - PAPPENTORT R.B. Jr. & SCHNALL E.S.

Moniliasis in patients treated with aureomycin.

Arch. Int. Med. 1951, 88, 729.

45 - PARROT J.

Clinique des nouveaux-nés. L'athrepsie.

1 volume - Masson Edit. Paris 1877.

45 bis - PESLE G.D. & LABEGUERIE M.

Les mycoses maladie d'avenir.

Ste Fcse Path. respir. 14 Juin 1953.
J. Fr. Méd. Chir. Thor. VII, 5, 537-541, 1953.

46 - RANCKIN N.E.

Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotics therapy.

Brit. Med. J. 1953, n° 481 6, 918.

46 bis - RAVAUT P. & RABEAU H.

Les levurides cutanées.

Nouv. Prat. Dermat. II, Masson 1936.

46 ter - READAELLI P. & PIANTONI L.

Infections expérimentales par les champignons avirulents et traitement par la cortisone.

8ème Congrès Intern. Botanique Paris 1954.

46 quat- RAUBIBSCHECK & Coll.

Production of an antifungal agant of the fungicidin type by streptomyces aureos.

Antibiotics & Chemotherapy, Avril 1952, 2, 179-183.

47 - REYNELL P.C., MARTIN E.A. & BEARD A.E.

Candida peritonitis.

Brit. Med. J. 1953, 1, 847.

47 bis - RIMBAUD & RIOUX.

Les moniliases au cours des traitements par les antibiotiques. Conceptions pathogéniques.

Presse Médicale, 11 Mai 1955, 63, n° 34.

48 - RIOUX J.A.

Action fungistatique des antihistaminiques.

Montpellier Médical, 1953, 48, 51.

49 - ROSSI R.

Monilie ed antibiosi terapia della moniliasi contributo sperimentale.

Rev. Clin. pediatrica 1953, 52, 529.

50 - SCHARP J.L.

The growth of Candida Albicans during antibiotic therapy.

The Lancet 1954, 1, n° 6808, 390.

50 bis - SCHERR GH.

The effect of cortisone on the course of systemic moniliasis in mice I, II.

Mycopathologia 1953, 6, 334.

51 - SCHMOOR T.G.

The occurence of moniliasis in normal stools

Amer. J. Trop. Med. 1939, 19, 163.

52 - SCLAFER J. & FLAVIAN N.

Etude de l'allergie cutanée à Candida (Monilia) Albicans chez les enfants.

Sem. Hôp. 1954, 30, 1557.

52 bis - SCLAFER J.

Un cas d'asthme à Candida Albicans.

Sem. Hôp. 30, 1555, 1954.

53 - SELIGMAN E.

Virulence enhancing of aureomycin on Candida Albicans.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1952, 79, 181.

54 - SKINNER C.E.

The yeast-like fungi: Candida & Brettanomyces.

Bact. Rev. 1947, 11, 227.

55 - SMITH L.W. & SANO N.E.

Moniliasis with meningeal involvement.

J. Infect. Dis. 1933, 53, 187.

55 bis - STEINBERG, BERNARD A., ESPANA, CARLOS JAMBOR, WILLIAM P. & de BLASION. (SQUIBB Inst. for Med. Research)

The effect of mycostatin on experimental candidiasis in mice and embryonated eggs.

Am. Soc. Bact. N.Y City Branch Meet 1er Juin 1955.

56 - STERNBERG TH., TARBET J.E., NEWCOMER V.D., HUDDLESON H.G., WRIGHT E.T. & EGEBERG R.O.

Antifungal effects of Nystatin on fecal flora in animals and men.

Antibiotics Annual 1953-1954.

59 - TANNER F.W., LAMBERT E.N. & LAMPERT M.

On the presence of Yeast-like fungi in normal throats.

Zeutr. Bakt. Parasitenk. Infek. I, 1927, 103, 94.

59 bis - TARBET J.E. & STERNBERG T.H.

Microbiological estimation of antifungal blood levels following administration of fungicidis.

Mycologia Mai-Juin 1954, 46, 263-275.

60 - TAYLOR H. & RUNDLE J.A.

Acute moniliasis of the urinary tract.

The Lancet 1952, 1, 1236.

61 - THOMAS.

Granulome due to monilia.

Brit. J. Dermato. 1951, 63, 264.

64 - VANBREUSEGHEM R., BALSACQ J. & BERTRAND.

Moniliase généralisée par Candida Albicans chez un indigène du Congo Belge après un traitement par des antibiotiques.

Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1952, 32, 513.

65 - WAKSMAN S.A., ROMANO A.H., LE CHEVALLIER H. & RAUBITSCHEK F.

Antifunfal antibiotics.

Bull. Org. Mond. Santé, 1952, 6, 163.

65 bis - WATRIN.

Les moniliases cutanées.

Presse thermale et climatique, 1954, 91, n° 3-4.

66 - WESSLER S. & BROWNE H.R.

Candida Albicans infection with blood stream invasion; report of a case with a strain clinically resistant to sulfonamide drugs and to penicillin in vitro.

Arch. Int. Med. 1945, 22, 886.

67 - WICKLER A., WILLIAMS E.G., WILTEL C.

Monilia associated with toxic purpura. Report of a case.

Arch. Neurol. Psych. 1943, 80, 661.

68 - WICKLER A., WILLIAMS E.G., DOUGLAS E.D., EMMONS C.W. & DUNN R.C.

Mycotic endocarditis. A report of a case.

J. Amer. Med. Assoc. 1942, 119, 333.

70 - WOLF F.M.

Moniliasis pneumonia following aureomycin therapy.

The Lancet 1952, 1, 1236.

71 - ZIMMERMAN L.E.

Candida & aspergillus endocarditis with comment on the role of antibiotics in dissemination of funGous disease.

Arch. Path. 1950, 50, 891.

71 bis - MARSELOU & LEGRETAIN.

Action des antibiotiques in vitro sur la croissance des Candida.

Ann. Institut Pasteur, Août 1954.

71 ter - RAVINA & ELOY.

Valeur et indications de la Nystatine dans le traitement des mycoses.

Presse Méd. n° 47, 63, 1955.